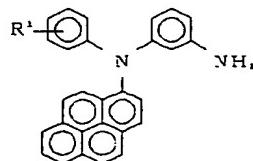
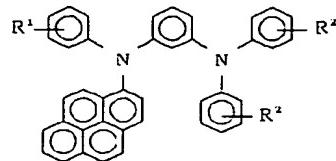


(54) N-PHENYL-N-(3-DIPHENYLAMINO)PHENYL)-1-PYRENYLAMINE DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION

- (11) 5-301848 (A) (43) 16.11.1993 (19) JP  
 (21) Appl. No. 4-149984 (22) 18.5.1992 (33) JP (31) 91p.248363 (32) 2.9.1991(2)  
 (71) RICOH CO LTD (72) TOMOYUKI SHIMADA(3)  
 (51) Int. Cl<sup>s</sup>. C07C211/61,C07C209/10,C07C213/02,C07C217/92,G03G5/06

PURPOSE: To obtain an N-phenyl-N-(3-diphenylaminophenyl)-1-pyrenylamine derivative satisfying the whole fundamental electrophotographic characteristics.

CONSTITUTION: An N-phenyl-N-(3-diphenylaminophenyl)-1-pyrenylamine derivative of formula I (R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are H, (substituted) alkyl, (substituted) alkoxy or (substituted) phenyl) such as N-(4-methylphenyl)-N-(3-bis(4-methylphenyl)aminophenyl)-1-pyrenylamine. The compound of formula I is obtained by reacting an N-phenyl-N-(3-aminophenyl)-1-pyrenylamine derivative of formula II with a halogenated benzene derivative of formula III (X is Br or I).

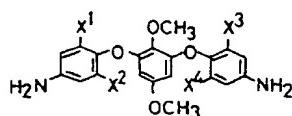
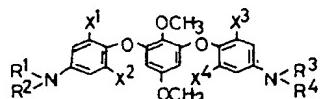


(54) DIPHENOXYBENZENE DERIVATIVE, ITS PRODUCTION AND ITS INTERMEDIATE

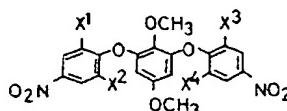
- (11) 5-301849 (A) (43) 16.11.1993 (19) JP  
 (21) Appl. No. 5-28667 (22) 25.1.1993 (33) JP (31) 92p.65504 (32) 4.2.1992  
 (71) FUJI KAGAKU KOGYO K.K. (72) SHIGEO NOZOE(3)  
 (51) Int. Cl<sup>s</sup>. C07C217/90,A61K31/135,A61K31/165,C07C213/02,C07C231/02,  
 C07C231/12,C07C233/25,C07C239/12,C07C253/30,C07C255/24,C07C269/04,  
 C07C271/28,C07D209/48

PURPOSE: To provide the subject new diphenoxybenzene derivative exhibiting an excellent antitumor effect and to provide a new compound exhibiting an excellent antitumor effect and useful as an intermediate for production of the above-mentioned new diphenoxybenzene.

CONSTITUTION: A diphenoxybenzene derivative of formula I (R<sup>1</sup> to R<sup>4</sup> are each H, OH, an alkyl, an alkenyl, an aralkyl or an acyl; X<sup>1</sup> to X<sup>4</sup> are each H or ahalogen), e.g. 2-(4-amino-2,6-dichlorophenoxy)-1,4-dimethoxy-6-[N-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)amino]benzene and a compound represented by formula II, e.g. 2,6-bis(4-amino-2,6-dichlorophenoxy)-1,4-dimethoxybenzene. The compound of formula I can be obtained, e.g. by reacting a new compound of formula II with a compound of formula III (Y is an eliminable group; R<sup>5</sup> is an alkyl or an aralkyl). The compound of formula II is readily obtained by reducing a compound of formula IV.



R<sup>5</sup> - Y

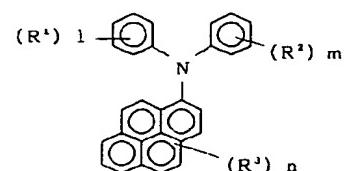
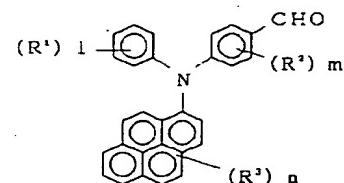


(54) NEW ALDEHYDE COMPOUND AND ITS PRODUCTION

- (11) 5-301850 (A) (43) 16.11.1993 (19) JP  
 (21) Appl. No. 4-213529 (22) 17.7.1992 (33) JP (31) 91p.360363 (32) 28.12.1991  
 (71) RICOH CO LTD (72) CHIAKI TANAKA(4)  
 (51) Int. Cl<sup>s</sup>. C07C223/06,C07C221/00,G03G5/06

PURPOSE: To provide the subject new aldehyde compound which is an intermediate for producing a new pyrene ring-containing triarylamine compound useful as an organic photoconductive material for electrophotography.

CONSTITUTION: An aldehyde compound of formula I (R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each H, a halogen, nitro, cyano, a dialkyl, amino, a (substituted)alkyl, a (substituted) alkoxy or a (substituted)phenyl; R<sup>3</sup> is H or a lower alkyl; l is 1 to 5; m is 1 to 4; n is 1 to 3), e.g. N-(4-formylphenyl)-N-(4-methylphenyl)-1-aminopyrene. The aldehyde compound of formula I is obtained by formylating a diphenylaminopyrene compound of formula II.



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-301849

(43)公開日 平成5年(1993)11月16日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>  
C 07 C 217/90  
A 61 K 31/135  
31/165  
C 07 C 213/02

識別記号  
7457-4H  
8413-4C  
ADU  
8413-4C  
7457-4H  
9283-4C

序内整理番号  
F I  
C 07 D 209/48  
審査請求 未請求 請求項の数 8(全 19 頁)

技術表示箇所

Z

最終頁に続く

(21)出願番号

特願平5-28667

(71)出願人 390011877

富士化学工業株式会社

富山県中新川郡上市町横法音寺55番地

(22)出願日 平成5年(1993)1月25日

(72)発明者 野副 重男

仙台市太白区八木山本町1-10-4番地

(31)優先権主張番号 特願平4-65504

(72)発明者 高橋 昭

仙台市青葉区川内三十人町5-85-102番

(32)優先日 平4(1992)2月4日

地

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(72)発明者 布沢 哲二

富山県中新川郡上市町湯崎野360番地

(72)発明者 遠藤 武

富山県中新川郡上市町広野1778-5番地

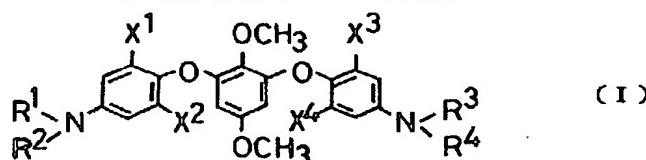
(54)【発明の名称】 ジフェノキシベンゼン誘導体、製造法及びその中間体

(57)【要約】

及びその中間体の製造法を提供する。

【目的】 新規なジフェノキシベンゼン誘導体、製造法

【構成】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一又は異なって水素原子、ヒドロキシ基、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アシリル基を表し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>は同一または異なって水素原子またはハロゲン原子を表す。) で

表されるジフェノキシベンゼン誘導体、製造法及びその中間体。

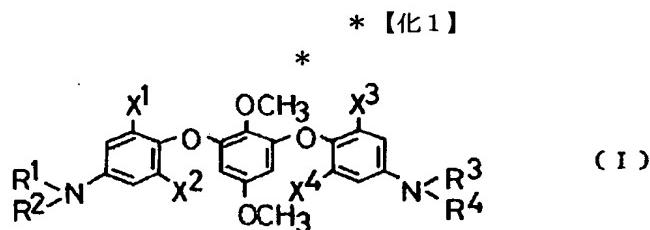
【効果】 優れた抗腫瘍作用を有し、抗癌剤として有用である。

1

2

## 【特許請求の範囲】

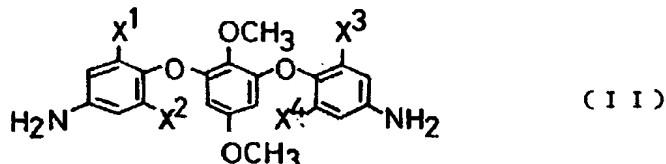
## 【請求項1】 一般式



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一または異なって水素原子、ヒドロキシ基、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アシリル基を表し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>は同一または異なる水素原子またはハロゲン原子を表す。) ※

※で表されるジフェノキシベンゼン誘導体。

【請求項2】 一般式

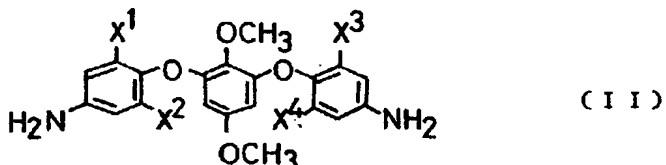


(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>は同一または異なる水素原子またはハロゲン原子を表す。) で表される化合物に★

★一般式 (III)

(式中Yは脱離基を表し、R<sup>5</sup>は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基を表す。) で表される化合物を反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物 (一般式) ★式(I)の製造法。

【請求項3】 一般式  
【化3】

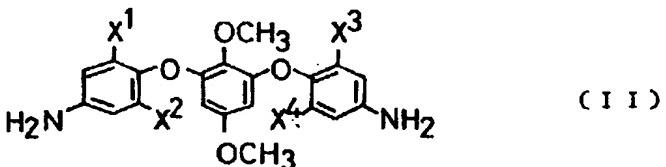


(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>は同一または異なる水素原子またはハロゲン原子を表す。) で表される化合物に◆

◆一般式 (IV)

(式中、R<sup>6</sup>は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基を表す。) で表される化合物を反応させ、次いで還元することを特徴とする請求項1記載の化合物 (一般式) (I) の製造法。

【請求項4】 一般式  
【化4】

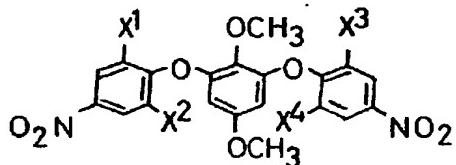


(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>は同一または異なる水素原子またはハロゲン原子を表す。) で表される化合物に

一般式

R<sup>7</sup>-Z (V)

(式中Zは脱離基を表し、R<sup>7</sup>は、アシリル基を表す。) 製造法。  
で表されるカルボン酸の反応性誘導体を反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物 (一般式 (I)) の【請求項5】 一般式  
【化5】



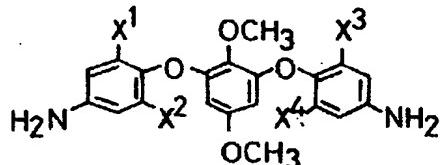
(VII)

(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>は同一または異なって水素原子またはハロゲン原子を表す。)で表される化合物を還元することを特徴とする請求項1記載の化合物(一般\*)

\*式(I)の製造法。

【請求項6】一般式

【化6】



(III)

(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>は同一または異なって水素原子またはハロゲン原子を表す。)で表されるジフェノキシベンゼン誘導体。

【請求項7】2、6-ビス-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、  
2、6-ビス-(4-アミノフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、  
2、6-ビス-(4-アミノ-2-クロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、  
2-(4-アミノ-2-クロロフェニルオキシ)-6-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、  
2-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-アミノフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、  
2、6-ビス-(4-アミノ-2、6-ジプロモフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、  
2、6-ビス-(4-アミノ-2、6-ジヨードフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、から選ばれる請求項6記載の化合物。

【請求項8】請求項1記載の化合物(一般式(I))または請求項6または請求項7記載の化合物(一般式(I))を有効成分とする抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗腫瘍作用を有する新※

※規なジフェノキシベンゼン誘導体及びその製造法に関する。さらに本発明は、該化合物を製造する方法において用いられる有用、かつ、新規な中間体及びその製造法に関する。

20 【0002】

【従来の技術】本発明者らは、ベニタケ科のきのこであるニセクロハツ (*Russula subnigricans Hongo*) から単離した新規な2、6-ビス(2、6-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニルオキシ)-1、4-ジヒドロキシベンゼン誘導体が優れた抗腫瘍作用を有することを見いだし既に特許出願している(特願平2-134580号)。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記ジヒドロキシベンゼン誘導体の抗腫瘍作用のより改良された新規な誘導体を得ることを目的とする。さらに本発明は、該化合物を製造する方法において用いられる有用、かつ、新規な中間体及びその製造法を提供することを目的とする。

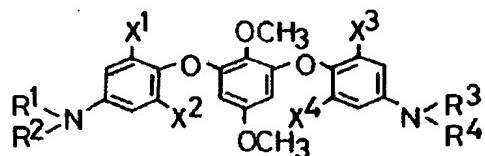
【0004】

【課題を解決しようとする手段】本発明者らは、抗腫瘍作用を有する誘導体の合成とその薬理活性について、鋭意研究を行った結果、下記一般式(I)で表される化合物に優れた抗腫瘍作用を見いだし本発明を完成した。

40 【0005】本発明は、一般式

【0006】

【化7】



(I)

【0007】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一または異なる水素原子、ヒドロキシ基、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アシリル基を表し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>は同一または異なる水素原子またはハロゲン原子を表す。)で表されるジフェノキシベンゼン誘導体に関する。

3、X<sup>4</sup>は同一または異なる水素原子またはハロゲン原子を表す。)で表されるジフェノキシベンゼン誘導体に関する。

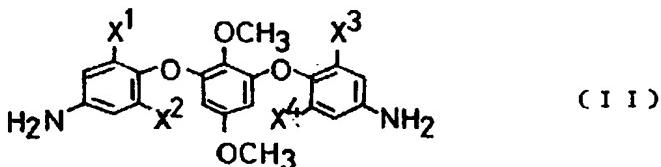
50 関する。

【0008】この明細書において、アルキル基は炭素数1～19の直鎖または分岐鎖を指し例えは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基及びノナデシル基があげられる。

【0009】また上記アルキル基は鎖上に置換基を有していてもよく、例えば、水酸基、アシリオキシ基、ニトリル基、フタルイミド基、カルバモイル基、アミノ基、フラニル基、ティエニル基などがあげられ、具体的には、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシブチル基、アセトキシエチル基、シアノメチル基、フタルイミドエチル基、カルバモイルメチル基などをあげることができる。

【0010】また、さらに上記アルキル基は鎖上に置換基としてシクロアルキル基を有していてもよく、例としてはシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシリルメチル基などをあげることができる。

【0011】アルケニル基は、置換または非置換アルケニル基を表し、例えばアリル基、ブテニル基、3-メチ\*



【0018】(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ は同一または  
異なって水素原子またはハロゲン原子を表す。)で表さ※

(式中Yは脱離基を表し、R<sup>5</sup>は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基を表す。)で表される化合物を反応させることにより製造される。

【0020】式中のR<sup>5</sup>は上記アルキル基、アルケニル基、アラルキル基を表す。

【0021】式中のYは脱離基を表し、例えば塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子などをあげることができ

【0022】本発明の方法によれば、一般式(I)の化合物は、一般式(II)の化合物に対し1～4当量の一般式(III)の化合物を溶媒中、室温～120℃の間の適宜な温度で、必要ならば適宜な量の有機または無機の酸受容体の共存下反応させることにより得られる。

【0023】一般式 (III) の化合物の使用量は目的の化合物に応じて、一般式 (I) の化合物に対し、1

～4当量の適宜な量を用いることができる。  
【0024】溶媒としては、例えばベンゼン、トルエ

【1992年】海藻としては、例えばシジン、トルエ

\* ルー-2-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基などをあげることができる。

【0012】アラルキル基は、非置換又は置換アラルキルを表し、例えば、ベンジル基、メチルベンジル基、メトキシベンジル基、ヒドロキシベンジル基、ニトロベンジル基、アミノベンジル基、ハログノベンジル基、フェネチル基などをあげることができる。

【0013】アシル基は、脂肪族アシル基、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イ

10 ソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基またはアルキルオキシカルボニル基など、または置換または非置換の芳香族アシル基であるアラルキルオキシカルボニル基を意味し、例えばベンジルオキシカルボニル基、メチルベンジルオキシカルボニル基、メトキシベンジルオキシカルボニル基などがあげられる。

【0014】また一般式(I)中の $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ は同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子、例えばヨウ素、臭素、塩素、フッ素などを表す。

【0015】本発明の一般式(1)で表される化合物は  
20 以下の各方法により容易に製造することができる。

【0016】製造法A：上記一般式（I）で表される化合物は、一般式

[0 0 1 7]

【化8】

### ※れる化合物に一般式

[0019]

(III)  
 ン、キシレン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、メタノール、エタノール、アセトニトリル、アセトンなどをあげることができる。またこれら溶媒は2種またはそれ以上の混合物として用いることができる。

【0025】有機の酸受容体の例としてはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、ジメチルピリジン、ジメチルアミノピリジン、ルチジン、N、N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリンなど、また無機の酸受容体としてはアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩またはアルコキシドなど、例としては水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、ナトリウムメトキサイド、またはリチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、バリウム塩などをあげることができる。

【0026】上記反応の進行状況は薄層クロマトグラフ  
50 イーなどで確認することができる。所望により適宜

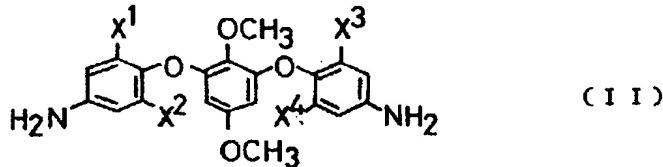
反応を終了させ、その後クロマトグラフィー、再結晶及びこれらの操作を組合せたような常法により後処理し、分離精製することにより一般式(I)の化合物が得られる。

\*

\* 【0027】製造法B：一般式(I)の化合物は、上記一般式

【0028】

【化9】

【0029】(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>は上記に同R<sup>6</sup>-CHO

(式中、R<sup>6</sup>は、水素原子またはアルキル基、アルケニル基、アラルキル基を表す。)で表される化合物を反応させ、次いで還元することにより製造することができる。

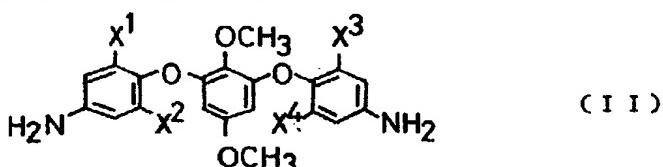
【0030】式中のR<sup>6</sup>は、上記のアルキル基、アルケニル基、アラルキル基を表す。

【0031】上記方法によれば一般式(I)の化合物は、一般式(II)の化合物と1~4当量の一般式(V)の化合物を上記溶媒中、好ましくは酢酸、メタノール、エタノール、ベンゼンなどの溶媒中、またはこれら★

※ ※じ。)で表される化合物に一般式  
(IV)

★溶媒の2種またはそれ以上の溶媒の混合物中、室温~20℃の間の適宜な温度、好ましくは40~60℃で30分から7時間反応させ、次いで、室温でシアノ水素化ホウ素ナトリウム(NaBH<sub>3</sub>CN)を用いる方法で還元することにより得られる。

【0032】製造法C：一般式(I)の化合物は、上記一般式

【0033】  
【化10】【0034】(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>は上記に同R<sup>7</sup>-Z

(式中Zは脱離基を表し、R<sup>7</sup>は、アシリル基を表す。)で表されるカルボン酸の反応性誘導体を反応させることにより製造される。

【0035】式中のアシリル基は前記のアシリル基を表す。

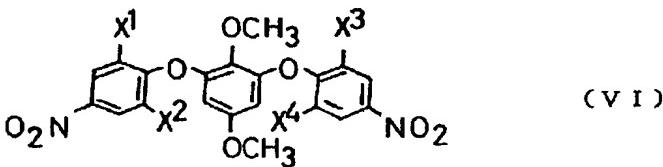
【0036】カルボン酸の反応性誘導体としては、酸クロライド、酸プロマイドなどの酸ハロゲン化物、酸無水物、活性エステル類などが使用される。

【0037】一般式(II)の化合物と一般式(V)の化合物を反応させる場合は、一般式(II)の化合物と1~4当量の一般式(V)で表されるカルボン酸の反応性誘導体、例えば塩化アセチルなどを、適当な溶媒中、◆

☆ ☆じ。)で表される化合物に一般式  
(V)

◆必要ならば前記有機または無機の酸受容体の存在下、適宜な温度で、好ましくは0℃~から室温の間で、30分から6時間反応させることにより得られる。

【0038】製造法D：一般式(I)の化合物でR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が同一または異なって水素原子、ヒドロキシリル基で表される化合物は、本発明者らが既に特許出願(平成4年1月27日の特許出願)している方法により得られる一般式(VI)で表される化合物から以下の方法で製造することができる。すなわち、一般式

【0039】  
【化11】【0040】(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>は同一または異なる水素原子またはハロゲン原子を表す。)

【0041】で表される化合物を溶媒中、室温またはそ

れ以下の間の適宜な温度でパラジウム-炭素の存在下、水素気流中で還元することにより製造することができる。

50 例えは2、6-ビス-(2、6-ジクロロ-4-ニ

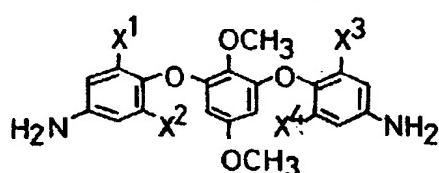
9

トロフェニルオキシ) - 1、4-ジメトキシベンゼンを酢酸エチル及びメタノールの混液に溶解させ、パラジウム-炭素の存在下、水素気流中で20分から2時間攪拌させ、その後、常法により後処理することにより一般式(I)の化合物から選ばれる2-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシ-6-(2、6-ジクロロ-4-ヒドロキシアミノフェニルオキシ)ベンゼンまたは2、6-ビース-(2、6-ジクロロ-4-ヒドロキシアミノフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼンが得られる。

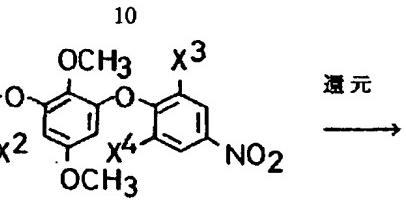
【0042】上記一般式(VI)の化合物の例としては、2、6-ビース-(2、6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、2、6-ビース-(4-ニトロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、2-(2-クロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、2、6-ビース-(2-クロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-6-(2、6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、2-(2、6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、2、6-ビース-(2、6-ジプロモ-4-ニトロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、2、6-ビース-(2、6-ジヨード-4-ニトロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、などをあげることができる。この反応は下記の反応式により表される。

【0043】

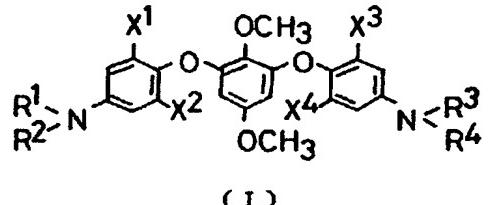
【化12】



\*



(VI)



(I)

\* 【0044】(上記式中のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一または異なって水素原子またはヒドロキシル基を表し、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>は同一または異なって水素原子またはハロゲン原子を表す)。

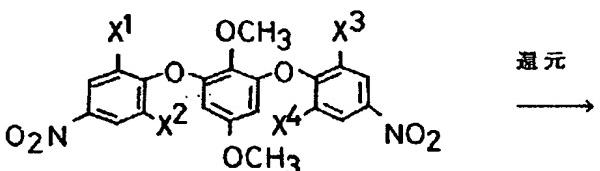
【0045】また一般式(I)の化合物は、例えば一般式(I I)の化合物をアルキル化することにより得られた一般式(I)で表されるモノー、またはジー置換体化合物を、さらにアルキル化またはアシリル化反応させることによっても製造することができる。

【0046】本発明の一般式(I)の化合物を製造するための出発化合物である一般式

【0047】

【化13】

(I I)



【0048】(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>は上記に同じ。)で表される化合物も新規化合物である。

【0049】一般式(I I)の化合物は、一般式(V I)の化合物を還元することにより容易に製造することができる。すなわち、一般式(I I)の化合物は一般式(V I)の化合物を溶媒中、例えばエタノールなどに溶解または懸濁させ、次いで二酸化白金を用いて、室温で30分から2時間攪拌させ接触還元することにより得られる。その後常法により後処理することにより一般式(I I)の化合物が得られる。

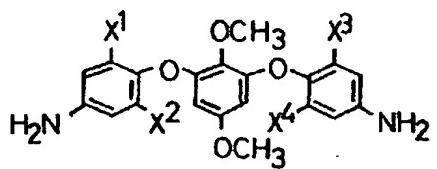
【0050】この反応は下記の反応式により表される。

【0051】

【化14】

40

(V I)



(I I)

【0052】(上記式中のX<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>は同一または異なって水素原子またはハロゲン原子を表す)。

50

【0053】本発明により得られる一般式(I I)の化合物の例を以下に列挙する。2、6-ビースー(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、2、6-ビースー(4-アミノフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、2、6-ビースー(4-アミノ-2-クロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、2-(4-アミノ-2-クロロフェニルオキシ)-6-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、2-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-アミノ-2、6-ジメトキシベンゼン)、2、6-ビースー(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン、2-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン。

【0054】本発明の一般式(I)及び(I I)の化合物は、酸付加塩にすることができる、そのような塩としては、生理学的に使用可能な無機酸塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、磷酸塩、あるいは有機酸塩、例えばメタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩またはグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などをあげることができる。

【0055】上記方法によって、結晶もしくは油状物として得られる一般式(I)及び(I I)の化合物は、必要ならば常法により、例えばカラムクロマトグラフィーあるいは再結晶操作を行うことにより高純度の精製品とすることができます。

【0056】本発明の一般式(I I)及び(I)の化合物の構造式、物理化学的性質及び製造法の詳細については以下の参考例及び実施例で説明する。

【0057】(参考例1) 2、6-ジベンジルオキシ-1、4-ジメトキシベンゼン 1.99 g をエタノール 75 ml に溶解させ、10% - パラジウム - 炭素 20.4 mg を用いて、水素気流下、攪拌しながら接触還元を行なった。1時間後、セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下で留去した後、2、6-ジヒドロキシ-1、4-ジメトキシベンゼン 0.89 g (9.2%)を得た。

IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) CHCl<sub>3</sub>: 3540, 3000, 1600, 1510.

MS m/z: 170 (M<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD, 90 MHz) δ ppm: 3.70 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.04 (2H, s)

【0058】(参考例2) 濃硫酸 25 ml に亜硝酸ナトリウム 3.35 g を少量ずつ 5 分間にわたり加え、澄明な溶液になった後、約 10 °C に保ちながら、酢酸 3.0 ml を加えた。10 分間攪拌後、室温で 2、6-ジクロロ

-4-ニトロアニリン 5.46 g を 30 分間かけて加えた。この溶液を臭化第一銅 4.55 g を溶解させた 4.8% 臭化水素水溶液に激しく攪拌させながら滴下した。1 時間攪拌後、氷水にあけ、結晶化させた。得られた結晶をろ取し、クロロホルムを用いて再結晶することにより、1-プロモ-2、6-ジクロロ-4-ニトロベンゼン 5.34 g (7.6%) を黄色針状結晶として得た。融点 89-90 °C

IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) CHCl<sub>3</sub>: 3070, 1530, 1340, 890

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 60 MHz) δ ppm: 8.15 (2H, s)

MS m/z: 269 (M<sup>+</sup>、計算値: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>NBr C<sub>1</sub>: 268.8646、実測値: 268.8623)

【0059】(参考例3) 参考例1で得られた 2、6-ジヒドロキシ-1、4-ジメトキシベンゼン 50.6 mg、ヨウ化銅 19.4 mg、硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム 60.6 mg および 60% 水素化ナトリウム (30.6 mg) を入れ、窒素雰囲気下で、ジメチルスルホキシド 1.0 ml を加え、30 分間攪拌後、泡が出なくなるのを確認し、ジメチルスルホキシド 0.8 ml に溶解させた参考例2で得られた 1-プロモ-2、6-ジクロロ-4-ニトロベンゼン 23.8 mg を加え、90 °C で 6 時間還流させた。反応液に酢酸エチルを加え、セライトを用いてろ過後、ろ液を 1N 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄し、乾燥 (無水 MgSO<sub>4</sub>) 後、減圧下で溶媒を留去した。残分をシリカゲル (10 g) を用いて、カラムクロマトグラフィーに付し、2、6-ビースー(2、6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン 1.7 mg (7.0%) を黄色針状晶として得た。

融点 155-156 °C  
IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) CHCl<sub>3</sub>: 3020, 1340  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ ppm: 3.60 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.87 (2H, s), 8.32 (4H, s)

MS m/z: 548 (M<sup>+</sup>、計算値 C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub> C<sub>1</sub>: 547.9349、実測値: 547.9364)

### 【0060】

#### 【実施例】

(実施例1) 一般式(I I)の化合物 (X<sup>1</sup>=X<sup>2</sup>=X<sup>3</sup>=X<sup>4</sup>=塩素原子: 化合物番号1) の製造法  
2、6-ビースー(2、6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン 9.5.4 mg をエタノール 2 ml に懸濁させ、次いで二酸化白金 1.9 mg を加え攪拌しながら接触還元し、2 時間後セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残分をシ

リカゲル(2g)を用いて、カラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(3:3)溶出部より、2、6-ビス-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号1)79.1mg(9.4%)を無色結晶として得た。

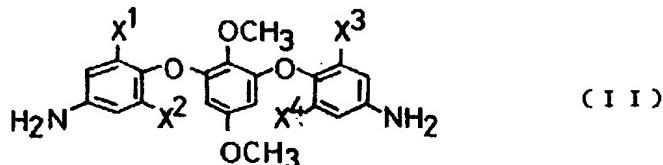
融点109-110℃

IR  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) CHCl<sub>3</sub>: 3400, 3000, 1620, 1470

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)、500MHz、δ ppm: 3.51(3H, s)、3.76(4H, s)、4.08(3H, s)、5.70(2H, s)、6.69(4H, s)

MS m/z: 488(M<sup>+</sup>、計算値 C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>C<sub>14</sub>: 487.9864、実測値: 487.9868)

【0061】(実施例2~5)実施例1と同様の操作により一般式(VI)の化合物を還元することにより、以下の実施例2~5の化合物を得た。\*



### 【0068】

【表1】

実施例	X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	核磁気共鳴スペクトル (CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	元素分析値 理論値(%) 実測値(%)
2	H	H	H	H	3.58(3H, s), 3.83(3H, s), 6.09(2H, s), 6.58~7.00(8H, m)	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> C 68.17, H 5.72, N 7.95 C 68.01, H 5.67, N 8.03
3	H	Cl	H	Cl	3.55(3H, s), 3.95(3H, s), 5.94(2H, s), 6.54(2H, dd, J=8.5Hz, 2.7Hz), 6.78(2H, d, J=2.7Hz), 6.89(2H, d, J=8.5Hz).	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> ·0.5H <sub>2</sub> O C 55.83, H 4.45, N 6.51 C 55.74, H 4.49, N 6.72
4	H	Cl	Cl	Cl	3.54(3H, s), 4.01(3H, s), 5.74(1H, d, J=2.9Hz), 5.92(1H, d, J=2.9Hz), 6.55(1H, dd, J=8.6Hz, J=2.7Hz), 6.69(2H, s), 6.79(1H, d, J=2.7Hz), 6.92(1H, d, J=8.6Hz).	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub> C 52.71, H 3.76, N 6.15 C 52.48, H 3.83, N 6.10
5	H	H	Cl	Cl	3.54(3H, s), 3.96(3H, s), 5.74(1H, d, J=2.9Hz), 6.04(1H, d, J=2.9Hz), 6.70(2H, s), 6.64~7.01(4H, m).	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> C 57.02, H 4.31, N 6.65 C 57.18, H 4.26, N 6.65

\* 【0062】(実施例2) 2、6-ビス-(4-アミノフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号2)。

【0063】(実施例3) 2、6-ビス-(4-アミノ-2-クロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号3)。

【0064】(実施例4) 2-(4-アミノ-2-クロロフェニルオキシ)-6-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号4)。

【0065】(実施例5) 2-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-6-アミノフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号5)。

【0066】上記実施例2から5で得られる一般式(I)で表される化合物の構造式、理化学的性質は表1に示す。

### 【0067】

#### 【化15】

【0069】(実施例6) 一般式(I)の化合物( $R^1=R^2=R^4=$ 水素原子、 $R^3$ がブチル基、 $X^1=X^2=X^4=X^5=X^6=$ 塩素原子(化合物番号6))及び( $R^2=R^4=$ 水素原子、 $R^1=R^3=$ ブチル基、 $X^1=X^2=X^3=X^4=$ 塩素原子(化合物番号7))の製造

実施例1で得られた2、6-ビス-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号1)200mgをアセトニトリル2mlに溶解させ、臭化n-ブチル190μlとトリエチルアミン50μlを加え、80℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、ベンゼンで抽出し、水洗後、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し、減圧下で溶媒を留去した。残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル(10:1))で展開し、1-置換化合物(化合物番号6)と2-置換化合物(化合物番号7)をそれぞれ56mg(25%)、42mg(17%)得た。その機器分析値は以下に示す通りであった。

1-置換化合物(化合物番号6) :

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{C} 1_4$

計算値(%): C 52.77, H 4.43, N 5.13

実測値(%): C 52.72, H 4.38, N 5.25

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.98 (3H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ )、1.25~1.83 (4H, m)、3.09 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ )、3.51 (3H, s)、3.76 (3H, bs)、4.\*

\* 0.8 (3H, s)、5.71 (2H, s)、6.57 (2H, s)、6.69 (2H, s)

【0070】2-置換化合物(化合物番号7) :

元素分析:  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{C} 1_4$

計算値(%): C 55.83, H 5.35, N 4.65

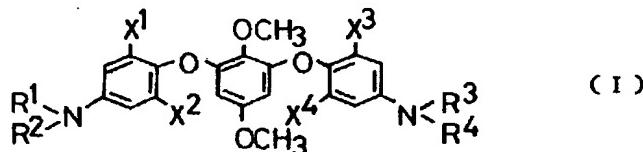
実測値(%): C 55.96, H 5.33, N 4.72

$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.98 (6H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ )、1.19~1.80 (8H, m)、3.08 (4H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ )、3.60~3.87 (2H, br)、4.09 (3H, s)、5.71 (2H, s)、6.57 (4H, s)

【0071】(実施例7~30) 実施例1で得られた2、6-ビス-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号1)を適宜な量のアセトニトリルに溶解させ、これに対応するハライド(上記 $R^5-Y$ (III)で表される。)を約1~4倍当量とトリエチルアミン約1~4当量を加え、反応温度40~120℃で10~18時間反応させ、以下実施例6と同様に後処理することにより実施例7~30の化合物(化合物番号7~30)を製造した。各化合物の構造式及び物理化学的性質は以下の表2、表3、表4及び表5に示す。

【0072】

【化16】



【0073】

【表2】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	核磁気共鳴スペクトル (CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	元素分析値 理論値(%) 実測値(%)
8	H	H	CH <sub>3</sub>	H	2.84(3H, s), 3.51(3H, s), 3.76(3H, bs), 4.09(3H, s), 5.70(2H, s), 6.59(2H, s), 6.69(2H, s)	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> C H N 50.03, 3.60, 5.56 49.92, 3.51, 5.67
9	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	2.83(6H, s), 3.51(3H, s), 3.71~3.93(2H, br), 4.09(3H, s), 5.70(2H, s), 6.58(4H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> C H N 50.99, 3.89, 5.41 51.20, 3.74, 5.50
10	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2.96(6H, s), 3.51(3H, s), 3.75(2H, bs), 4.09(3H, s), 5.70(2H, s), 6.66(2H, s), 6.69(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> C H N 50.99, 3.89, 5.41 50.75, 3.78, 5.47
11	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2.83(3H, s), 2.96(6H, s), 3.50(3H, s), 3.68~3.90(1H, br), 4.09(3H, bs), 5.70(2H, s), 6.59(2H, s), 6.66(2H, s)	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> C H N 51.90, 4.17, 5.26 51.96, 4.19, 5.20
12	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2.96(12H, s), 3.50(3H, s), 4.10(3H, s), 5.69(2H, s), 6.66(4H, s)	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> C H N 52.77, 4.43, 5.13 52.73, 4.38, 5.12

【0074】

【表3】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	核磁気共鳴スペクトル (CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	元素分析値 理論値(%) 実測値(%)
13	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	1.02(3H, t, J=6.8Hz), 1.50 ~1.80(2H, m), 3.06(2H, t, J=7.3Hz), 3.51(3H, s), 3.76 (3H, bs), 4.08(3H, s), 5.71( 2H, s), 6.58(4H, s), 6.69(2H , s)	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> C H N 51.90, 4.17, 5.26 51.99, 3.98, 5.35
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	H	1.02(6H, t, J=6.9Hz), 1.42 ~1.91(4H, m), 3.06(4H, t, J=7.3Hz), 3.51(3H, s), 3.63 ~3.88(2H, br), 4.09(3H, s) , 5.71(2H, s), 6.58(4H, s)	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> C H N 54.37, 4.91, 4.88 54.64, 4.78, 4.95
15	H	H	-CH <sub>2</sub> - CH=CH <sub>2</sub>	H	3.51(3H, s), 3.64~3.84(2H , m), 4.08(3H, s), 5.13~5.4 6(2H, m), 5.71(2H, s), 5.78 ~6.10(1H, m), 6.60(2H, s), 6.69(2H, s)	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> C H N 52.10, 3.80, 5.28 52.28, 3.81, 5.21
16	H	H	-CH <sub>2</sub> - CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	1.73(3H, s), 1.77(3H, s), 3. 51(3H, s), 3.65(2H, d, J=6.8 Hz), 4.08(3H, s), 5.18~5.4 3(1H, m), 5.71(2H, s), 6.58( 2H, s), 6.69(2H, s)	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> C H N 53.78, 4.33, 5.02 53.88, 4.36, 4.94
17	H	H	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	3.51(3H, s), 3.75(3H, bs), 4. .08(3H, s), 4.29(2H, bs), 5. 71(2H, s), 6.63(2H, s), 6.68 (2H, s), 7.36(5H, s)	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> C H N 55.88, 3.82, 4.83 56.05, 3.93, 4.59
18	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	3.51(3H, s), 4.07(3H, s), 4. 30(4H, s), 5.71(2H, s), 6.63 (4H, s), 7.36(10H, s)	C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> C H N 60.91, 4.21, 4.18 60.74, 4.10, 4.20
19	H	H	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3.53(3H, s), 3.75(2H, bs), 4. .06(3H, s), 4.62(4H, s), 5.6 8(1H, d, J=2.7Hz), 5.74(1H, d, J=2.7Hz), 6.69(2H, s), 6. 71(2H, s), 7.12~7.43(10H, br)	C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> C H N 60.91, 4.21, 4.18 61.02, 4.26, 4.45

【0075】

【表4】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	核磁気共鳴スペクトル (CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	元素分析値 理論値(%) 実測値(%)
20	H	H	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	3.51(3H, s), 3.82(6H, s), 4.08(3H, s), 4.21(2H, s), 5.71(2H, s), 6.62(2H, s), 6.68(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.8Hz), 7.28(2H, d, J=8.8Hz)	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl <sub>4</sub> C 55.10, H 3.96, N 4.59 54.84, 3.91, 4.79
21	H	H	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	p-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	3.52(3H, s), 3.80(8H, s), 4.06(3H, s), 4.51(4H, s), 5.69(1H, d, J=2.7Hz), 5.75(1H, d, J=2.7Hz), 6.67(2H, s), 6.72(2H, s), 6.87(4H, d, J=8.8Hz), 7.13(4H, d, J=8.8Hz)	C <sub>35</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl <sub>4</sub> ·0.25H <sub>2</sub> O C 58.83, H 4.46, N 3.81 58.70, 4.40, 3.79
22	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-COCH <sub>3</sub>	H	2.10(3H, s), 3.40(2H, t, J=5.9Hz), 3.51(3H, s), 3.79(3H, bs), 4.08(3H, bs), 4.30(2H, t, J=5.9Hz), 5.70(2H, s), 6.63(2H, s), 6.68(2H, s)	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl <sub>4</sub> C 50.02, H 3.85, N 4.86 50.19, 3.87, 4.80
23	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	CD <sub>3</sub> OD : 3.22(2H, t, J=5.9Hz), 3.46(3H, s), 3.73(2H, t, J=5.9Hz), 4.01(3H, s), 5.62(2H, s), 6.74(2H, s), 6.77(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl <sub>4</sub> ·0.5H <sub>2</sub> O C 48.64, H 3.90, N 5.16 48.71, 3.90, 5.14
24	H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	H	1.72(4H, m), 3.13(2H, t, J=5.9Hz), 3.51(3H, s), 3.59~3.87(4H, br), 5.70(2H, s), 6.58(2H, s), 6.69(2H, s)	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl <sub>4</sub> C 51.27, H 4.30, N 4.98 51.15, 4.26, 5.09
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	H	1.71(8H, m), 3.13(4H, t, J=7.3Hz), 3.51(3H, s), 3.72(4H, t, J=7.2Hz), 4.09(3H, s), 5.71(2H, s), 6.58(4H, s)	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> Cl <sub>4</sub> ·0.5H <sub>2</sub> O C 52.27, H 5.17, N 4.35 52.20, 5.32, 4.27

【0076】

【表5】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	核磁気共鳴スペクトル (CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)	元素分析値 理論値(%) 実測値(%)
26	H	H	-CH <sub>2</sub> CN	H	3.52(3H, s), 3.77(2H, bs), 4.08(3H, s), 4.14(2H, s), 5.54(1H, d, J=2.7Hz), 5.73(1H, d, J=2.7Hz), 6.69(2H, s), 6.73(2H, s)	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> C <sub>14</sub> C 49.93, H 3.24, N 7.94 50.02, H 3.29, N 7.76
27	-CH <sub>2</sub> CN	H	-CH <sub>2</sub> CN	H	3.53(3H, s), 4.07(3H, s), 4.13(4H, s), 5.71(2H, s), 6.74(4H, s)	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> C <sub>14</sub> C 50.73, H 3.19, N 9.86 50.79, H 3.08, N 9.70
28	H	H	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H	CD <sub>3</sub> OD : 3.46(3H, s), 3.78(2H, s), 4.00(3H, s), 5.62(2H, s), 6.71(2H, s), 6.76(2H, s)	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> C <sub>14</sub> C 48.29, H 3.50, N 7.68 48.10, H 3.48, N 7.70
29	-CH <sub>2</sub> CO-NH <sub>2</sub>	H	-CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H	CD <sub>3</sub> OD : 3.45(3H, s), 3.78(4H, s), 4.01(3H, s), 5.62(2H, s), 6.71(4H, s)	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> C <sub>14</sub> · 1H <sub>2</sub> O C 46.32, H 3.89, N 9.00 46.17, H 3.74, N 9.09
30	H	H	2-(フタルimid) )ethyl-	H	3.42(2H, t, J=5.6Hz), 3.49(3H, s), 3.77(2H, bs), 4.00(2H, t, J=5.9Hz), 4.06(3H, s), 4.31(1H, bs), 5.64(1H, d, J=2.9Hz), 5.69(1H, d, J=2.9Hz), 6.60(2H, s), 6.68(2H, s), 7.68~7.93(4H, m)	C <sub>30</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> C <sub>14</sub> C 54.32, H 3.49, N 6.33 54.36, H 3.57, N 6.34

【0077】(実施例31) 一般式(I)の化合物  
(R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=水素原子、R<sup>4</sup>=3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル基、X<sup>1</sup>=X<sup>2</sup>=X<sup>3</sup>=X<sup>4</sup>=塩素原子(化合物番号31))の製造

実施例1で得られた2、6-ビス-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号1)28mgの酢酸溶液0.4mlに3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド10mgを加え、40°~50°で1時間加熱した後、室温でNaBH<sub>4</sub>CNを過剰量加え、30分間攪拌した。反応液をベンゼンで抽出し、有機層を水洗後、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、減圧下で濃縮した。残分を分取シリカガルTLCを用いて、ベンゼン-酢酸エチル(6:1)で展開し、2-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシ-6-[4-N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)アミノ]ベンゼン(化合物番号31)7.0mg(20%)を得た。得られた化合物の機器分析の結果は以下のとおりであった。

元素分析: C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>C<sub>14</sub>·0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%) : C 52.93; H 3.97; N

## 4. 41

実測値(%) : C 52.88; H 3.89; N

## 4. 63

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 3.52(3H, s), 3.90(3H, s), 4.08(3H, s), 4.20(2H, bs), 5.71(2H, s), 6.55(2H, s), 6.61(2H, s), 6.69~6.93(3H, m)

## 【0078】(実施例32) 一般式(I)の化合物

40 (R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=水素原子、R<sup>4</sup>=2-テイエニルメチル基(化合物番号32))及び一般式(I)の化合物(R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=水素原子、R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=2-テイエニルメチル基(化合物番号33))の製造

実施例1で得られた2、6-ビス-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号1)100mgのベンゼン溶液5.0mlにモレキュラーシーブス5Aを49.7mg及び

p-トルエンスルホン酸水和物を触媒量加え、窒素雰囲気下で、2-チオフェンアルデヒド20μlを加え、室温で6.5時間攪拌させた。反応液をろ過後ろ液を濃縮

50

し、精製することなく、テトラヒドロフラン-メタノール混液(1:1)6mlに溶解し、NaBH<sub>4</sub>CNを過剰量加え、9.5時間攪拌した。反応液を酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、減圧下濃縮した。残分をシリカゲル5gを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル(5:1)溶出部させることにより1-置換化合物(化合物番号32)7.8mg(13%)及び2-置換化合物(化合物番号33)24.4mg(18%)が得られた。

【0079】1-置換化合物(化合物番号32)：

MS m/z : 584 (M<sup>+</sup>) (計算値: C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>C<sub>14</sub>Sに対し、583.9897、実測値: 583.9869)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.52 (3H, s)、4.08 (3H, s)、5.71 (2H, s)、4.50 (2H, s)、6.68 (2H, s)、6.69 (2H, s)、7.03~7.04 (2H, m)、7.25~7.30 (1H, m)

【0080】2-置換化合物(化合物番号33)：

MS: m/z : 680 (M<sup>+</sup>) (計算値: C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>C<sub>14</sub>S<sub>2</sub>に対し、679.9932、実測値: 679.9904)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.52 (3H, s)、4.08 (3H, s)、5.71 (2H, s)、4.45 (4H, s)、6.68 (4H, s)、6.90~7.03 (4H, m)、7.23~7.30 (2H, m)

【0081】(実施例33) 一般式(I)の化合物(R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=水素原子、R<sup>4</sup>=2-フランルメチル基(化合物番号34))及び(R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=水素原子、R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=2-フランルメチル基(化合物番号35))の製造

実施例30と同様の反応条件下で2、6-ビス-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号1)0.10gと2-フランルメチル基(化合物番号34)25.3mg(22%)及び2-フランルメチル基(化合物番号35)22.3mg(17%)を得た。

【0082】1-置換化合物(化合物番号34)：

MS m/z : 568 (M<sup>+</sup>) (計算値: C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>C<sub>14</sub>に対し、568.0126、実測値: 568.0091)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.52 (3H, s)、4.07 (3H, s)、4.29 (2H, s)、5.70 (2H, s)、6.27 (1H, d, J=3Hz)、6.35 (1H, d, J=3Hz)、6.67 (2H, s)、6.81 (2H, s)、7.39 (1H, d, J=1Hz)

【0083】2-置換化合物(化合物番号35)：

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.50 (3H, s)、4.07 (3H, s)、4.29 (4H, s)、5.70 (2H, s)、6.27 (2H, d, J=3Hz)、6.34 (2H, d, J=3Hz)、6.67 (4H, s)、7.39 (2H, s)

【0084】(実施例34) 一般式(I)の化合物

(R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=水素原子、R<sup>4</sup>=シクロプロピルメチル基(化合物番号36))及び(R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=水素原子、

R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=シクロプロピルメチル基(化合物番号37))の製造

2、6-ビス-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号1)4.9.3mgをpH5~6に調整したメタノールに溶解させ、シクロプロピルアルデヒド10μl及びNaBH<sub>4</sub>CN 6.3.3mgを加え、2日間攪拌させた。以下反応液を実施例30と同様に後処理し、1-置換化合物(化合物番号36)14.7mg(27%)及び2-置換化合物(化合物番号37)26.8mg(45%)を得た。

【0085】1-置換化合物(化合物番号36)：

MS m/z : 542 (M<sup>+</sup>) (計算値: C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>C<sub>14</sub>に対し、542.0308、実測値: 542.0308)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.26~0.71 (5H, m)、2.92 (2H, d, J=6Hz)、3.51 (3H, s)、4.08 (3H, s)、5.71 (2H, s)、6.59 (2H, s)、6.69 (2H, s)

【0086】2-置換化合物(化合物番号37)：

MS m/z : 596 (M<sup>+</sup>) (計算値: C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>C<sub>14</sub>に対し、596.0803、実測値: 596.0763)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 0.25~0.34 (4H, m)、0.55~0.62 (4H, m)、0.9~1.3 (2H, m)、2.92 (4H, d, J=7Hz)、3.51 (3H, s)、4.09 (3H, s)、5.71 (2H, s)、6.59 (4H, s)

【0087】(実施例35) 一般式(I)の化合物(R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=水素原子、R<sup>4</sup>=デシル基(化合物番号38))及び(R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=水素原子、R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=デシル基(化合物番号39))の製造

実施例34と同様の反応条件下で2、6-ビス-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号1)50mgとデシルアルデヒド(C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>CHO)25μl及びNaBH<sub>4</sub>CN 31.3mgを反応させ、1-置換化合物(化合物番号38)10mg(16%)及び2-置換化合物(化合物番号39)3.6mg(6%)を得た。

【0088】1-置換化合物(化合物番号38)：

MS m/z : 630 (M') (計算値 C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>C<sub>14</sub>に対し、628.1429、実測値：628.1346)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.89 (3H, t, J=6 Hz)、1.29 (14H, b s)、3.07 (2H, t, J=6 Hz)、3.51 (3H, s)、4.08 (3H, s)、5.71 (2H, s)、6.57 (2H, s)、6.69 (2H, s)

【0089】2-置換化合物(化合物番号39)：

MS m/z : 768 (M') (計算値：C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>C<sub>14</sub>に対し、768.2995、実測値：768.2955)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.88 (6H, t, J=6 Hz)、1.28 (28H, b s)、1.57-1.89 (m)、3.1 (2H, t, J=6 Hz)、3.51 (3H, s)、4.10 (3H, s)、5.70 (2H, s)、6.58 (4H, s)

【0090】(実施例36)一般式(I)の化合物(R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=水素原子、R<sup>4</sup>=2-アミノエチル基(化合物番号40))の製造

実施例29で得られた化合物(化合物番号30)200mgをエタノールに溶解させ、過剰のヒドラジン-水和物を加え2時間加熱還流させた。反応液に酢酸エチルを加えて分配し、水洗した。有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し、減圧下で溶媒を留去した。残分をシリカゲルTLCに付し、クロロホルム-メタノール(10:1)で展開させ2-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシ-6-(4-N-(2-アミノエチル)アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)ベンゼン(化合物番号40)40mg(25%)を得た。

元素分析：C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>C<sub>14</sub>·H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%)：C 47.93; H 4.21; N 7.62

実測値(%)：C 47.78; H 4.16; N 7.69

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.28 (2H, t, J=5.8 Hz)、3.51 (3H, s)、3.65 (2H, t, J=5.8 Hz)、4.08 (3H, s)、5.70 (2H, s)、6.59 (2H, s)、6.69 (2H, s)

【0091】(実施例37)一般式(I)の化合物(R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=水素原子、R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=アセチル基(化合物番号42))の製造

2、6-ビス-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号1)50mgをピリジン0.5mlに溶解させ、無水酢酸0.2mlを加え、室温で18時間攪拌した。反応液に水を加えベンゼンで抽出した。有機層を3N塩酸水溶液及び水で洗浄した。有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、

減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルTLCに付し、ベンゼン-酢酸エチル(3:1)にて展開させ、2、6-ビス-(4-N-アセチルアミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号42)51mg(87%)を得た。

元素分析：C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>C<sub>14</sub>·0.25H<sub>2</sub>Oとして：

計算値(%)：C 49.81; H 3.57; N 4.84

10 実測値(%)：C 49.62; H 3.51; N 4.86

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.22 (6H, s)、3.45 (3H, s)、3.87 (3H, s)、5.71 (2H, s)、7.14 (4H, s)

【0092】(実施例38)一般式(I)の化合物(R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=水素原子、R<sup>4</sup>=ベンジルオキシカルボニル基(化合物番号42))の製造

2、6-ビス-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号1)100mgを塩化メチレン3mlに溶解させ、氷冷下塩化ベンジルオキシカルボニル0.05ml、4N-水酸化ナトリウム0.2mlを加え、2時間攪拌した。反応液を1N塩酸水溶液を用いて中和し、ベンゼンで抽出した。有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)後、減圧下で濃縮し、残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、ベンゼン-酢酸エチル(5:1)にて展開させ、2-(4-アミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-6-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号42)45mg(35%)を得た。

元素分析：C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>C<sub>14</sub>として：

計算値(%)：C 53.87; H 3.55; N 4.49

実測値(%)：C 53.59; H 3.58; N 4.44

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.50 (3H, s)、3.76 (2H, b s)、4.07 (3H, s)、5.21 (2H, s)、5.66 (1H, d, J=2.7 Hz)、5.73 (1H, d, J=2.7 Hz)、6.68 (2H, s)、6.91 (1H, s)、7.38 (5H, s)、7.50 (2H, s)

【0093】(実施例39)一般式(I)の化合物(R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=水素原子、R<sup>4</sup>=ヒドロキシル基(化合物番号43)及び(R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=水素原子、R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=ヒドロキシル基(化合物番号44))の製造

2、6-ビス-(2、6-ジクロロ-4-ニトロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン90mgを酢酸エチル1mlおよびメタノール0.4mlの混液に溶解させ、10%パラジウム-炭素30mgを加え、水素

50 気流下、室温で1時間攪拌させ、接触還元を行った。反

応終了後、反応液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残分をシリカゲルTLCに付し、ベンゼン-酢酸エチル(4:1)にて展開させ、2-(4-アミノ-2,6-ジクロロフェニルオキシ)-1,4-ジメトキシ-6-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシアミノフェニルオキシ)ベンゼン(化合物番号43)38mg(46%)及び2,6-ビス-(4-ヒドロキシアミノ-2,6-ジクロロフェニルオキシ)-1,4-ジメトキシベンゼン(化合物番号44)19mg(22%)を得た。

**【0094】1-ヒドロキシ置換化合物(化合物番号43):**

元素分析:  $C_{20}H_{16}N_2O_6C\ 1_4 \cdot 0.5H_2O$ として:

計算値(%): C 46.63; H 3.33; N 5.44

実測値(%): C 46.49; H 3.30; N 5.51

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 3.51 (3H, s)、4.08 (3H, s)、5.68 (1H, d,  $J=2.9\ Hz$ )、5.72 (1H, d,  $J=2.9\ Hz$ )、6.68 (2H, s)、7.02 (2H, s)

**【0095】2-ヒドロキシ置換化合物(化合物番号44):**

元素分析:  $C_{20}H_{16}N_2O_6C\ 1_4 \cdot H_2O$ として

計算値(%): C 44.47; H 3.36; N 5.19

実測値(%): C 44.21; H 3.29; N 5.30

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 3.51 (3H, s)、4.09 (3H, s)、5.71 (2H, s)、7.05 (4H, s)

**【0096】(実施例40)一般式(I)の化合物( $R^1=R^2=R^3=$ 水素原子、 $R^4=p$ -メトキシベンジル基、 $X^1=X^3=$ 水素原子、 $X^2=X^4=$ 塩素原子(化合物番号45))の製造**

実施例3で得られた化合物(化合物番号3)30mgをアセトニトリル0.5mlに溶解させ、p-メトキシベンジルクロリド35mgとトリエチルアミン8mgを加え、60℃で20分間攪拌した。反応液をベンゼンで抽出し、水洗後、乾燥し、溶媒を留去した。残分をシリカゲルプレパラティブTLCに付し、ベンゼン-酢酸エチル(6:1)で展開し、2,6-ビス-[2-クロロ-4-(p-メトキシベンジルアミノ)フェニルオキシ]-1,4-ジメトキシベンゼン(化合物番号45)6.2mg(16%)を得た。

**化合物(化合物番号45):**

元素分析:  $C_{28}H_{26}N_2O_6C\ 1_2 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値(%): C 61.10; H 4.94; N 5.09

実測値(%): C 60.92; H 4.99; N 5.06

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 3.55 (3H, s)、3.81 (3H, s)、3.95 (3H, s)、4.22 (2H, s)、5.93 (2H, s)、6.40~6.62 (2H, m)、6.75 (2H, dd,  $J=5.9\ Hz$ 、 $2.7\ Hz$ )、6.82~7.03 (4H, m)、7.29 (2H, d,  $J=8.6\ Hz$ )

**【0097】(実施例41)一般式(I)の化合物( $R^1=R^2=R^3=$ ベンジル基、 $R^4=$ ブチル基、 $X^1=X^2=X^3=X^4=$ 塩素原子(化合物番号46))の製造**

10 2-(2,6-ジクロロ-4-アミノフェニルオキシ)-6-[4-(N-n-ブチルアミノ)-2,6-ジクロロフェニルオキシ]-1,4-ジメトキシベンゼン(化合物番号6)53mgをアセトニトリル2mlに溶解させ、臭化ベンジル200μl及びトリエチルアミン100μlを加え120℃で3時間攪拌しながら反応させた。反応液を常法により後処理後、シリカゲルTLCに付し、ベンゼン-ヘキサン(5:2)で展開し、2-(2,6-ジクロロ-4-N,N-ジベンジルアミノフェニルオキシ)-6-(2,6-ジクロロ-4-(N-ベンジル-N-n-ブチルアミノフェニルオキシ)-1,4-ジメトキシベンゼン(化合物番号46)76.8mg(97%)を得た。

元素分析:  $C_{45}H_{42}N_2O_4C\ 1_4$ として

計算値(%): C 66.18; H 5.18; N 3.43

実測値(%): C 66.35; H 5.13; N 3.31

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 0.96 (3H, t,  $J=6.3\ Hz$ )、1.18~1.73 (4H, m)、3.36 (2H, t,  $J=6.8\ Hz$ )、3.54 (3H, s)、4.04 (3H, s)、4.51 (2H, s)、4.61 (4H, s)、5.73 (2H, s)、6.62 (2H, s)、6.71 (2H, s)、7.08~7.47 (15H, m)

**【0098】(実施例42)一般式(I)の化合物( $R^1=R^3=$ 水素原子、 $R^2=$ ベンジルオキシカルボニル基、 $R^4=$ ブチル基、 $X^1=X^2=X^3=X^4=$ 塩素原子(化合物番号47))及び一般式(I)の化合物( $R^1=$ 水素原子、 $R^2=R^3=$ ベンジルオキシカルボニル基、 $R^4=$ ブチル基、 $X^1=X^2=X^3=X^4=$ 塩素原子(化合物番号48))の製造**

30 実施例3と同様に2-[4-(N-n-ブチルアミノ)-2,6-ジクロロフェニルオキシ]オキシカルボニル基を反応させ、2-(2,6-ジクロロ-4-アミノフェニルオキシ)-6-(2,6-ジクロロ-4-N-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニルオキシ)-1,4-ジメトキシベンゼン(化合物番号6)に塩化ベ

ンゼン(化合物番号47)及び2-(4-N-n-ブチルアミノ-2,6-ジクロロフェニルオキシ)-1,4-ジメトキシベ

40 実施例3と同様に2-[4-(N-n-ブチルアミノ)-2,6-ジクロロフェニルオキシ]オキシカルボニル基を反応させ、2-(2,6-ジクロロ-4-アミノフェニルオキシ)-6-(2,6-ジ

クロロ-4-N-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニルオキシ)-1,4-ジメトキシベンゼン(化合物番号6)に塩化ベ

50 ンゼン(化合物番号47)及び2-(4-N-ベンジル

オキシカルボニルアミノ-2、6-ジクロロフェニルオキシ)-6-[2、6-ジクロロ-4-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-n-ブチルアミノ)フェニルオキシ]-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号48)を得た。

【0099】化合物(化合物番号47) :

元素分析: C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>C<sub>14</sub>として

計算値(%) : C 56.49; H 4.44; N 4.12

実測値(%) : C 56.75; H 4.49; N 4.03

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm: 0.98(3H, t, J=6.6Hz), 1.21~1.81(4H, m), 3.08(2H, t, J=7.0Hz), 3.51(3H, s), 4.07(3H, s), 5.22(2H, s), 5.66(1H, d, J=3.1Hz), 5.73(1H, d, J=3.1Hz), 6.57(2H, s), 6.77(2H, s), 6.77(1H, s), 7.39(5H, s), 7.50(2H, s)

【0100】化合物(化合物番号48) :

元素分析: C<sub>40</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>C<sub>14</sub>として

計算値(%) : C 58.98; H 4.45; N 3.44

実測値(%) : C 58.86; H 4.37; N 3.51

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm: 0.90(3H, t, J=6.6Hz), 1.09~1.82(4H, m), 3.48(3H, s), 3.68(2H, t, J=7.2Hz), 4.02(3H, s), 5.16(2H, s), 5.20(2H, s), 5.70(1H, d, J=2.7Hz), 5.73(1H, d, J=2.7Hz), 7.05(1H, s), 7.17~7.44(12H, m), 7.52(2H, s)

【0101】(実施例43)一般式(I1)の化合物

(X<sup>1</sup>=X<sup>2</sup>=X<sup>3</sup>=X<sup>4</sup>=臭素原子:化合物番号49)の\*

\*製造法

2、6-ビス-(2、6-ジプロモ-4-ニトロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン19.8mgをエタノール1m1に懸濁させ、次いで二酸化白金0.9mgを加え水素雰囲気下攪拌しながら接触還元し、2時間後セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。以下実施例1と同様に後処理することにより、2、6-ビス-(4-アミノ-2、6-ジプロモフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン14.6mg(7.6%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)、90MHz、δ ppm: 3.51(3H, s), 4.11(3H, s), 5.68(2H, s), 6.90(4H, s)

【0102】(実施例44)一般式(I1)の化合物(X<sup>1</sup>=X<sup>2</sup>=X<sup>3</sup>=X<sup>4</sup>=ヨード原子:化合物番号50)の製造法

2、6-ビス-(2、6-ジヨード-4-ニトロフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン10.0mgをエタノール1.0m1に懸濁させ、次いで二酸化白金1.2mgを加え水素雰囲気下攪拌しながら接触還元し、2時間後セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。以下実施例1と同様に後処理することにより、2、6-ビス-(4-アミノ-2、6-ジヨードフェニルオキシ)-1、4-ジメトキシベンゼン(化合物番号50)3.2mg(34%)を得た。

MS m/z: 856(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)、90MHz、δ ppm: 3.51(3H, s), 4.16(3H, s), 5.64(2H, s), 7.17(4H, s)

【0103】(実施例45~47)実施例1で得られた化合物(化合物番号1)を実施例6と同様に処理することにより、一般式(I)で表される化合物でXが塩素原子の以下の化合物を得た。

【0104】

【表6】

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	核磁気共鳴スペクトル (δ ppm)	元素分析値 理論値(%) 実測値(%)
45	H	H	p-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	CD <sub>3</sub> OD: 3.44(3H, s), 4.00(3H, s), 4.18(2H, s), 5.61(2H, s), 6.69(2H, s), 6.75(2H, s), 6.76(2H, d, J=8.5Hz), 7.20(2H, d, J=8.5Hz)	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Cl <sub>4</sub> C H N 54.39, 3.72, 4.70 54.21, 3.60, 4.92
46	H	H	p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	CDCl <sub>3</sub> : 3.51(3H, s), 4.07(3H, s), 4.45(2H, s), 5.69(2H, s), 6.58(2H, s), 6.68(2H, s), 7.52(2H, d, J=8.8Hz), 8.22(2H, d, J=8.8Hz)	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> Cl <sub>4</sub> C H N 51.86, 3.39, 6.72 51.98, 3.47, 6.51
47	H	H	p-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	CD <sub>3</sub> OD: 3.44(3H, s), 3.99(3H, s), 4.14(2H, s), 5.60(2H, s), 6.68(2H, s), 6.72(2H, d, J=8.1Hz), 6.75(2H, s), 7.12(2H, d, J=8.1Hz)	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> C H N 54.48, 3.89, 7.06 54.73, 3.72, 6.86

【0105】次に本発明化合物で一般式(I)または一般式(I I)で表されるジフェノキベンゼン誘導体の抗腫瘍作用試験及び製剤例を示す。

【0106】抗腫瘍作用試験：上記方法で得られたジフェノキシベンゼン誘導体の抗腫瘍作用は、癌種としてマウス白血病由来のL1210、マウス結腸癌由来のColon26、ヒト結腸癌由来のDLD-1及びヒト非小細胞肺癌由来のA549に対する細胞増殖抑制効果をイン・ピトロで試験することにより確認することができた。

【0107】(試験例1) 浮遊性細胞であるマウス白血病由来のL1210腫瘍細胞をRPMI1640培養液(10%牛胎児血清(FBS)、20μM-2-メルカプトエタノール及び100μg/m1カナマイシンからなるもの)で10<sup>4</sup>細胞数/m1とし、その2m1を培養試験管(Falcon No. 2054)に分注し、炭酸ガスインキュベータ(タバイ社製、モデルLN A-122D)中、5%炭酸ガス下、37℃で5時間インキュベートしたのち、各濃度のジフェノキシベンゼン誘導体を添加し、さらに72時間培養した。細胞浮遊液を希釈後、細胞数をコールターカウンターで計測した。\*

\* 【0108】薬剤の細胞増殖抑制効果は細胞毒性はIC<sub>50</sub>(コントロール群を対照として、細胞の増殖を50%阻害する濃度)で示し、数値は各濃度で行ったトリプレケート(triplicate)の値より算出することにより求めた。

【0109】(試験例2) 接着性細胞であるマウス結腸癌由来のColon26、ヒト結腸癌由来のDLD-1またはヒト非小細胞肺癌由来のA549の場合にはMEM培養液(10%牛胎児血清(FBS)及び60μg/m1カナマイシンからなる)で5×10<sup>3</sup>細胞数/m1とし、その2m1を培養皿(Coster No. 3512)に分注した。5%炭酸ガス下37℃で24時間インキュベートしたのち、各濃度のジフェノキシベンゼン誘導体を添加し、さらに72時間培養した。細胞をトリプシン処理し、希釈後、細胞数をコールターカウンターで計測した。

【0110】本発明の代表的な化合物についての試験結果は表7に示す通りであり、本発明の化合物は優れた抗腫瘍作用を示すことがわかる。

### 【0111】

#### 【表7】

化合物番号	IC <sub>50</sub> (μM)			
	L1210	Colon26	A549	DLD-1
1	1.83	4.12	0.89	0.47
3	4.80	18.01	3.70	2.28
6	0.03	0.10	0.02	0.01
7	0.99	0.64	0.37	0.64
8	0.41	1.05	0.14	0.17
15	0.12	0.17	0.05	0.02
17	0.01	0.04	0.01	0.01
19	0.09	0.98	0.11	0.05
23	1.26	2.42	0.48	0.77
26	3.72	6.97	0.97	0.75
28	6.19	17.78	4.57	3.00
32	0.05	0.14	0.03	0.01
34	0.05	0.08	0.02	0.01
38	1.07	3.41	0.88	0.29
45	0.06	0.12	0.04	0.03

【0112】急性毒性試験：本発明の化合物（化合物番号8）の急性毒性（LD<sub>50</sub>）は、マウスに経口投与して調べた。そのLD<sub>50</sub>は1000mg/kg以上であった。

【0113】さらに本発明は、化合物（I）または化合物（II）の1種またはそれ以上の化合物を含有する医薬組成物に関するものである。本発明の化合物は、種々の通常の投与法により、ヒトに経口または非経口的に投与可能である。本発明の上記化合物（I）または化合物（II）の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル\*

\* 剤、顆粒剤、散剤又はシロップ剤等による経口投与又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与をあげることができる。これらの製剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、きょう味きょう臭剤などの添加剤を用いて、周知の方法で製造される。その使用量は、症状、年令などにより異なるが、通常成人に対し、1日当たり0.5～1000mgを1日1回又は数回に分けて投与することができる。

【0114】（製剤例1）次の成分を含む錠剤をそれ自体公知の方法で製造した。

化合物（化合物番号8）	100mg
ラクトース	25mg
コーンスターク	20mg
ハイドロキシプロピルメチルセルロース	4mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
PEG 6000	2mg

152mg

※る新規化合物質及びその製造法を提供できた。また一般式（II）で表される化合物は、一般式（I）で表される化合物を製造する際の中間体としても有用である。

### 【0115】

【発明の効果】本発明の新規なジフェノキシベンゼン誘導体化合物（I）及び化合物（II）は優れた抗腫瘍作用を有し、本発明により抗癌剤として優れた性質を有す※

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 231/02				
231/12				
233/25		7106-4H		
239/12		7106-4H		
253/30				
255/24		6917-4H		
269/04				
271/28		6917-4H		
C 0 7 D 209/48				